

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-048360

(43)Date of publication of application : 21.02.1995

(51)Int.Cl.

C07D257/04

A61K 31/41

A61K 31/41

A61K 31/41

(21)Application number : 06-116464

(71)Applicant : YOSHITOMI PHARMACEUT IND  
LTD

(22)Date of filing : 30.05.1994

(72)Inventor : NAKA YOICHI  
SONDA SHUJI  
NAKAGAWA HARUTO  
UEHATA MASAYOSHI

(30)Priority

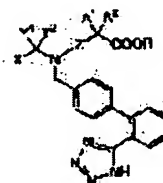
Priority number : 05154348 Priority date : 31.05.1993 Priority country : JP

## (54) BIPHENYL TETRAZOLE DERIVATIVE

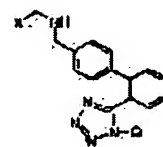
(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a new compound having angiotensin II antagonistic activity, highly suppressing angiotonic and vasopressor activity due to angiotensin II, thus useful for treating hypertension, congestive heart failure, cerebral apoplexy, nephropathy, etc.

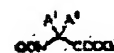
CONSTITUTION: The objective compound of formula I (X is R<sup>1</sup>NH, alkyl, alkenyl, aryl, saturated carbon cycle, etc.; Y<sup>1</sup> and Y<sup>2</sup> are each H, O, S, etc.; Z is CONH, CH<sub>2</sub>CONH, COCH<sub>2</sub>CONH, etc.; A<sup>1</sup> and A<sup>2</sup> are each H, alkyl, alkenyl, aryl, aralkyl, etc.; R is H, alkyl, alkenyl, etc.; R<sup>1</sup> is H, alkyl, cycloalkyl, aryl, etc.), e.g. N-(N-pentyl-N-(2'-(1H-tetrazole-5-yl)biphenyl-4-yl)-methylcarbamoylmethyl)-(R, S)-2-thienylalanine. The



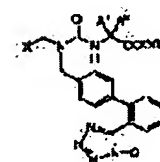
I



II



III



IV

compound of the formula I can be obtained by reaction between a compound of formula II (Q is protecting group) and an isocyanate of formula III (G1 is alkyl, aralkyl, etc.) to form a compound of formula IV which is, in turn, deprotected and then hydrolyzed.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-48360

(43) 公開日 平成7年(1995)2月21日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	片内整理番号	P I	技術表示箇所
C 0 7 D 257/04		E		
A 6 1 K 31/41	ABN	9454-4C		
	ABU	9454-4C		
	AEQ	9454-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願平6-116464	(71) 出願人	000006725 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
(22) 出願日	平成6年(1994)5月30日	(72) 発明者	中 岸一 福岡県築上郡吉富町大字小松955番地 吉富製薬株式会社創業第一研究所内
(31) 優先権主張番号	特願平5-154348	(72) 発明者	韓田 修二 福岡県築上郡吉富町大字小松955番地 吉富製薬株式会社創業第一研究所内
(32) 優先日	平5(1993)5月31日	(72) 発明者	中川 治人 埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富製薬株式会社東京研究所内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 高宮城 勝

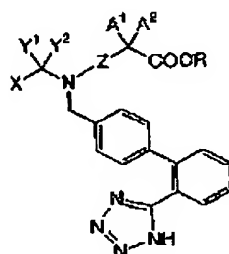
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビフェニルテトラゾール誘導体

(57) 【要約】

【構成】 一般式

【化1】



(I)

(式中、XはR<sup>1</sup> NH-, アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、飽和炭素環を、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>は水素、O、Sなどを、Zは-CONH-, CH<sub>2</sub> CONH-, -COCH<sub>2</sub> NH-, -COCH<sub>2</sub> CONH-, 単結合を、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルカン環を、Rは水素、アルキル、アルケニル、アラルキ

ル、ヘテロアラルキル、生体内で加水分解されうる基を示す。)で表される化合物またはその塩。

【効果】 アンジオテンシンⅡ拮抗作用を有し、高血圧症、うっ血性心不全、心肥大、脳卒中、腎疾患、血管肥厚などの循環器系疾患の治療に有用である。

(2)

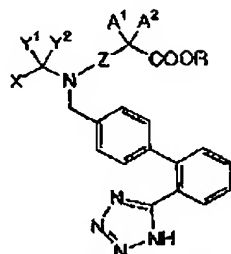
特開平7-48360

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



(1)

(式中、XはR<sup>1</sup>、NH-、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリールまたは環中にNR<sup>1</sup>（ここで、R<sup>1</sup>は水素、アシル、アルコキシカルボニルまたはアラルコキシカルボニルを示す。）を有する飽和炭素環を示し、置換基としては1～3個のハロゲン、-OR<sup>1</sup>、アルキル、アミノ、-COOR<sup>1</sup>、-CONR<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、-COR<sup>1</sup>、置換基を有していてもよいアリール（ここで、置換基としては1～3個のハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシを示す。）またはヘテロアリールを、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は同一または異なって水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール（ここで、置換基としては1～3個のハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシを示す。）またはヘテロアリールを示す。Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>は同一または異なって水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ハロゲン、-OR<sup>1</sup>、-NHR<sup>1</sup>、-COOR<sup>1</sup>、-CONHR<sup>1</sup>、-COR<sup>1</sup>、アリールまたはヘテロアリールを示すか、一緒になって酸素原子または硫黄原子を示し、R<sup>2</sup>は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示す。

Zは-CONH-、-CH<sub>2</sub>CONH-、-COCH<sub>2</sub>NH-、-COCH<sub>2</sub>CONH-または単結合を示す。

(1) Zが-CONH-である場合、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>は結合してベンゼン環と縮合した炭素数5～7個の置換基を有していてもよいシクロアルカン環を示し、(2) Zが-CH<sub>2</sub>CONH-、-COCH<sub>2</sub>NH-、-COCH<sub>2</sub>CONH-または単結合である場合、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>は水素、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいアラルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロアラルキルを示すか、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>が結合してベンゼン環と縮合していてもよい炭素数5～7個の置換基を有していてもよいシクロアルカン環を示し、置換基と

2

しては1～3個のハロゲン、-OR<sup>1</sup>、アルキル、アミノ、-COOR<sup>1</sup>、-CONHR<sup>1</sup>または-COR<sup>1</sup>を示し、R<sup>1</sup>は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示す。Rは水素、アルキル、アルケニル、アラルキル、ヘテロアラルキルまたは生体内で加水分解されうる基を示す。）により表されるビフェニルテトラゾール誘導体またはその製薬上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

10 【0001】

【産業上の利用分野】本発明はアンジオテンシンⅡ拮抗作用を有し、高血圧治療剤として有用な新規なビフェニルテトラゾール誘導体またはその製薬上許容される塩に関する。

【0002】

【従来の技術・発明が解決しようとする課題】近年、高血圧症およびうっ血性心不全の治療において、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤が第一選択薬の一つとして広く用いられるようになり、本態性高血圧症の発症、進展および維持におけるレニン-アンジオテンシン系（RA系）の重要性が再認識され、RA系を薬理学的に抑制して高血圧の治療に結びつけようとする試みが盛んである。

【0003】RA系はホルモン系の一つとして、自律神経系と共に血圧調節に重要な役割を果たしていると考えられてきた。この系では、極めて高い種特異性、基質特異性をもつ酵素であるレニンによってポリペプチドであるアンジオテンシノーゲンを加水分解することによりアンジオテンシンⅠが生成し、さらにACEによって加水分解を受けてオクタペプチドであるアンジオテンシンⅡ（AngⅡ）が生成する。このAngⅡがAngⅡ受容体を介して血管収縮、アルドステロン分泌を引き起こし、昇圧作用を発現するとされている。

【0004】RA系の作用をAngⅡ受容体のレベルで抑制する研究は、当初、サララシンをはじめとするポリペプチド型のAngⅡ拮抗剤について行われたが、経口吸収性および持続性に問題があり、またそれら自身の有するパーシャルアゴニスト作用のため一時的な昇圧の危険性もあり、高血圧治療剤として臨床応用されるには至らなかった。

【0005】現在、RA系を抑制する薬剤として、レニン阻害剤、ACE阻害剤および非ポリペプチド型のAngⅡ受容体拮抗剤の3つが考えられる。レニン阻害剤は持続性および経口吸収性に問題点を有し、ACE阻害剤は、咳嗽、血管浮腫の原因とされるキニン系に影響すること、さらにこれらはレニンおよびACEとは異なる酵素群によって生成したAngⅡの作用を抑制できないなどの問題点を有している。これに対して、非ポリペプチド型のAngⅡ受容体拮抗剤は産生されるすべてのAngⅡに対して受容体レベルで拮抗し、キニ

(3)

特開平7-48360

3

ン系代謝には影響しないことなどから、より選択的で副作用の少ない、経口投与が可能な高血圧治療剤としてその期待は大きいと考えられる。

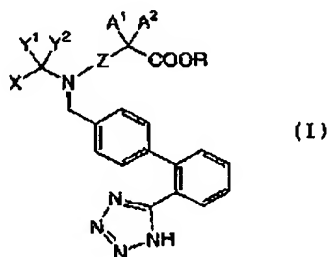
【0006】非ポリペプチド型のAng II受容体拮抗剤としては、特開昭63-23868号公報および特開平4-120079号公報にイミダゾール誘導体が、特開平3-169863号公報にキノリン誘導体が、ヨーロッパ特許公開第490820号公報にバリン誘導体がそれぞれ開示されている。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは高いアンジオテンシン II 拮抗作用を有する化合物を開発すべく鋭意検討を怠らな結果、新規なビフェニルテトラゾール誘導体を見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は一般式

【0008】

【化2】



【0009】(式中、XはR<sup>1</sup> NH-、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリールまたは環中にNR<sup>1</sup> (ここで、R<sup>1</sup> は水素、アシル、アルコキシカルボニルまたはアラルコキシカルボニルを示す。)を有する飽和炭素環を示し、置換基としては1~3個のハロゲン、-OR<sup>1</sup>、アルキル、アミノ、-COOR<sup>1</sup>、-CONR<sup>1</sup> R<sup>1</sup>、-COR<sup>1</sup>、置換基を有していてもよいアリール (ここで、置換基としては1~3個のハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシを示す。)またはヘテロアリールを、R<sup>1</sup>、R<sup>1</sup> は同一または異なって水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール (ここで、置換基としては1~3個のハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシを示す。)またはヘテロアリールを示す。Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup> は同一または異なって水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ハロゲン、-OR<sup>1</sup>、-NHR<sup>1</sup>、-COOR<sup>1</sup>、-CONHR<sup>1</sup>、-COR<sup>1</sup>、アリールまたはヘテロアリールを示すか、一緒になって酸素原子または硫黄原子を示し、R<sup>1</sup> は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示す。Zは-CONH-、-CH<sub>2</sub>、CONH-、-COCH<sub>2</sub> NH-、-CO

10

CH<sub>2</sub> CONH-または単結合を示す。(1) Zが-CONH-である場合、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> は結合してベンゼン環と縮合した炭素数5~7個の置換基を有していてもよいシクロアルカン環を示し。(2) Zが-CH<sub>2</sub>、CONH-、-COCH<sub>2</sub> NH-、-COCH<sub>2</sub> CONH-または単結合である場合、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> は水素、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいアラルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロアラルキルを示すか、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> が結合してベンゼン環と縮合していてもよい炭素数5~7個の置換基を有していてもよいシクロアルカン環を示し、置換基としては1~3個のハロゲン、-OR<sup>1</sup>、アルキル、アミノ、-COOR<sup>1</sup>、-CONHR<sup>1</sup> または-COR<sup>1</sup> を示し、R<sup>1</sup> は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示す。Rは水素、アルキル、アルケニル、アラルキル、ヘテロアラルキルまたは生体内で加水分解せられる基を示す。)により表されるビフェニルテトラゾール誘導体またはその製薬上許容される塩に関する。

20

【0010】一般式(I)中、Xにおけるアルキルとは、炭素数1~8個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどを示し、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチルが好ましい。

30

【0011】Xにおけるアルケニルとは、炭素数2~8個の直鎖または分枝鎖状のアルケニルであって、たとえばビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニルなどを示す。Xにおけるシクロアルキルとは炭素数3~8個のシクロアルキルであって、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどを示す。

40

【0012】Xにおけるアリールとは、フェニル、ナフチルなどを、Xにおけるヘテロアリールとはチエニル、フリル、ピロリル、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリミジニルなどを示す。Xにおける環中にNR<sup>1</sup> を有する飽和炭素環とは、下記の基

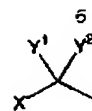
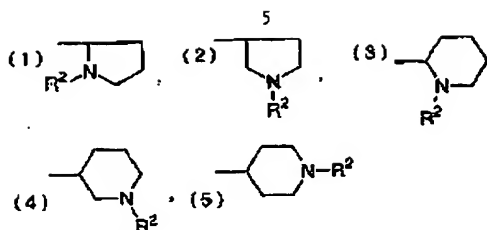
【0013】

【化3】

50

(4)

特開平7-48360



【0014】などを示し、このうち式(1)の基が好ましい。Xにおける置換基としてのハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示し、Xにおける置換基としてのアルキルとは、炭素数1～4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどを示す。

【0015】Xにおける置換基としての置換基を有してもよいアリールにおけるアリールとは、Xにおけるアリールと同義であり、特にフェニルが好ましい。当該アリールの置換基のうち、ハロゲンとはXにおける置換基としてのハロゲンと同義であり、アルキルとはXにおける置換基としてのアルキルと同義であり、アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシなどを示す。好ましい置換基としてはヒドロキシである。

【0016】Xにおける置換基としてのヘテロアリールとは、Xにおけるヘテロアリールと同義であり、特にイミダゾールが好ましい。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>におけるアルキルとは、Xにおけるアルキルと同義であり、特にプロピル、ブチルが好ましい。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>におけるアルケニルとは、Xにおけるアルケニルと同義である。

【0017】R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>におけるシクロアルキルとは、Xにおけるシクロアルキルと同義である。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>における置換基を有してもよいアリールとは、Xにおける置換基としての置換基を有してもよいアリールと同義であり、好ましくはフェニルであり、当該アリールの置換基のうち、好ましくはメチルである。

【0018】R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>におけるヘテロアリールとは、Xにおけるヘテロアリールと同義である。Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキルとは、Xにおけるアルキル、アルケニル、シクロアルキルとそれぞれ同義である。Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>におけるハロゲンとは、Xにおける置換基としてのハロゲンと同義であり、アリール、ヘテロアリールとは、Xにおけるアリール、ヘテロアリールとそれぞれ同義である。

【0019】R<sup>3</sup>におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールとは、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールとそれぞれ同義である。基

【0020】

【化4】

【0021】の好ましい具体例としては、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペンタノイル、ブチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、4-メチルフェニルカルバモイル、ブチルチオカルバモイル、プロピルチオカルバモイル、4-メチルフェニルチオカルバモイル、ブロリル、N-第3級ブトキシカルボニルブロリル、ヒスチジル、ロイシル、イソロイシル、バリル、チロシルなどがあげられる。

【0022】A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>におけるA<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>が結合してベンゼン環と縮合した炭素数5～7個のシクロアルカン環とは、インダン、テトラヒドロナフタレン、ベンゾシクロヘプタンなどがあげられ、特にインダンが好ましい。A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールとは、Xにおけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールとそれぞれ同義である。

【0023】A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>におけるアルキルとは、そのアルキル部が炭素数1～4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであって、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなどがあげられ、特にベンジルが好ましい。A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>におけるヘテロアルキルとは、そのアルキル部が炭素数1～4個のアルキルであり、ピリジルメチル、フリルメチル、チエニルメチル、ヒロリルメチル、ピリジルメチル、オキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、イミダゾリルメチル、ピリミジニルメチル、(1,4-ベンジジオキサン-2-イル)メチルなどを示し、特にチエニルメチルが好ましい。

【0024】A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>におけるA<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>が結合してベンゼン環と縮合していてもよい炭素数5～7個のシクロアルカン環とは、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、インダン、テトラヒドロナフタレン、ベンゾシクロヘプタンなどがあげられ、特にインダンが好ましい。A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>における置換基としてのハロゲン、アルキルとは、Xにおける置換基としてのハロゲン、アルキルとそれぞれ同義である。

【0025】Rにおけるアルキルとは、Xにおける置換基としてのアルキルと同義であり、特にメチル、エチルが好ましく、アルケニルとは、Xにおけるアルケニルと同義である。Rにおけるアラルキルとは、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>におけるアラルキルと同義であり、特にベンジルが好ましく、ヘテロアラルキルとは、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>におけるヘテロアラルキルと同義である。

【0026】Rにおける生体内で加水分解せられる基とは生体内で容易に分解して遊離のカルボン酸またはその塩としうるものであって、アセトキシメチル、ヒバロイ

(5)

特開平7-48360

7

8

ルオキシメチル、1-アセトキシエチル、1-ヒバロイルオキシエチル、プロピオニルオキシメチル、n-ブチルオキシメチル、イソブチルオキシメチル、1-(イソブチルオキシ)エチル、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル、ベンゾイルオキシメチル、シクロペンチルカルボニルオキシメチルなどのアルカノイルオキシアルキルエステル、エトキシカルボニルオキシメチル、1-エトキシカルボニルオキシエチル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルなどのアルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、フタリジル、ジメトキシフタリジルなどのエステル、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、N-メチルカルバモイルメチル、N、N-ジメチルカルバモイルメチル、N、N-ジエチルカルバモイルメチルなどのカルバモイルアルキルエステル、メトキシメチル、メトキシエチルなどのアルコキシアルキルエステル、5-メチル-1、3-ジオキソレン-2-オン-4-イルメチルエステルまたはシンナミルエステルをあげることができる。

【0027】一般式(1)の化合物の製法上許容される塩としては塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、メタンスルホン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、酢酸塩、コハク酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩などの酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などの金属塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン \*

塩、ベンジルアミン塩、エタノールアミン塩などのアミン塩(4級アンモニウム塩も含む)、アルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などのアミノ酸塩などがあげられる。また、本発明化合物は水和物(1水和物、1/2水和物、3/2水和物など)、溶媒和物であってもよい。

【0028】本発明の化合物に不斉炭素が存在する場合、ラセミ体、光学異性体またはジアステレオ異性体として存在する。また、幾何異性体が存在する場合、シス体、トランス体またはそれらの混合物として存在するが、本発明はこれらをすべて包摂する。本発明のピフェニルテトラゾール誘導体は、以下の方法により製造することができる。

方法1：一般式(1)において、

【0029】

【化5】

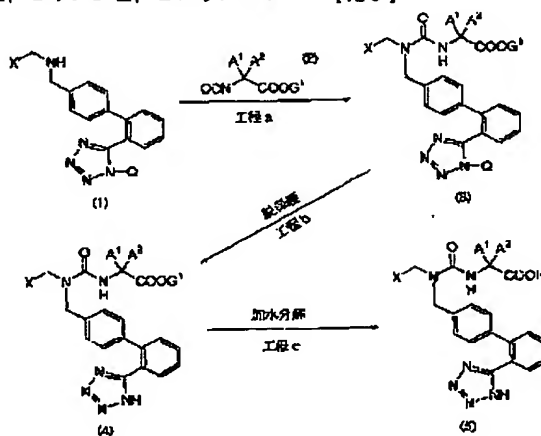


【0030】により表される基中、Xがアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは環中にNR<sup>4</sup>(ここで、R<sup>4</sup>は前記と同義である。)を有する飽和炭素環を示し、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>が共に水素を示す場合、

(i) Z=-CONH-のとき

【0031】

【化6】



【0032】(式中、Qはトリフェニルメチルなどの保護基を、G<sup>1</sup>はメチル、エチル、第3級ブチルなどのアルキルまたはベンジルなどのアルキルを示し、その他の記号は前記と同義である。)

上記反応中、工程aは不活性溶媒中にて行われる。不活性溶媒としては、たとえば芳香族炭化水素類(ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、ハロゲン化炭化水素類

(ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなど)、エステル類(酢酸エチルなど)、ケトン類(アセトンなど)、ニトリル類(アセトニトリルなど)、アミド類(ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど)、スルホキシド類(ジメチルスルホキシドなど)などの有機溶媒またはそれらの混合物を用いる。反応温度は化合物(1)、化合物(2)および用い

(5)

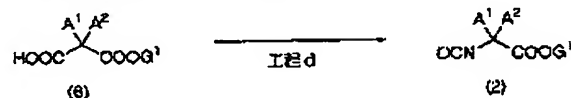
特開平7-48360

9

る溶媒の種類により異なるが、通常100～120℃であり、反応時間は反応温度などにより異なるが、通常3～5時間である。

【0033】工程bは保護されたテトラゾール(3)を脱保護することによって化合物(4)を得るものである。本反応は用いる保護基によって異なるがトリフェニルメチルの場合、不活性溶媒中、酸(塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸など)と反応させることにより除去できる。不活性溶媒としては、水-エーテル(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)混合溶媒を用いるのが好ましい。反応温度は用いる保護基によって異なるが、トリフェニルメチルの場合、通常0～50℃であり、反応時間は通常1～24時間である。

【0034】工程cはエステル(4)を加水分解してカルボン酸(5)を得るものである。本反応はエステル残基Rの種類により加水分解の方法、反応条件が異なり、有機合成化学においてよく知られた方法により行われる。たとえば、(A)Rがメチルまたはエチルの場合、水-アルコール(メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなど)混合溶媒中、アルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、炭酸カリウムなど)存在下で通常0～50℃



【0037】(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物(6)から製造できる。上記反応(シュミット反応)は不活性溶媒中、酸(塩酸、硫酸など)あるいはアルカリ(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど)存在下、アジド(アジ化水素酸、アジ化ナトリウム、ジフェニルリン酸アジドなど)と反応させることにより行われる。不活性溶媒としては、たとえば芳香族炭化水素類(ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、ハロゲン化炭化水素類(ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなど)、エステル類(酢酸エチルなど)、ケトン類(アセト

ンなど)、ニトリル類(アセトニトリルなど)、アミド類(ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど)、スルホキシド類(ジメチルスルホキシドなど)などの有機溶媒またはそれらの混合物を用いる。反応温度は通常100～120℃であり、反応時間は通常3～5時間である。また、得られたイソシアネート(2)は単離せずにそのまま化合物(1)と反応させることができる。【0038】化合物(1)は、【0039】

【0035】本反応において、イソシアネート(2)

【0036】

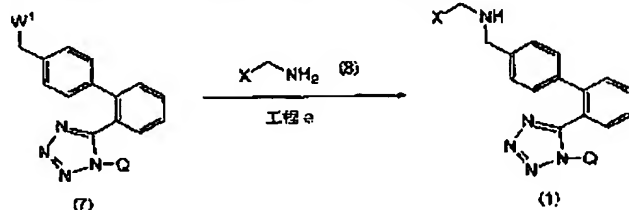
【化7】

【0037】(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物(6)から製造できる。上記反応(シュミット反応)は不活性溶媒中、酸(塩酸、硫酸など)あるいはアルカリ(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど)存在下、アジド(アジ化水素酸、アジ化ナトリウム、ジフェニルリン酸アジドなど)と反応させることにより行われる。不活性溶媒としては、たとえば芳香族炭化水素類(ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、ハロゲン化炭化水素類(ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなど)、エステル類(酢酸エチルなど)、ケトン類(アセト

【0038】化合物(1)は、

【0039】

【化8】



【0040】(式中、W1は塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲンを示し、その他の記号は前記と同義である。)により表される化合物(7)とアミン(8)を反応させることにより得られる。上記反応は不活性溶媒中、通常

0～10℃で、通常6～24時間処理するのがよい。用いる溶媒としては、たとえばアルコール類(メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノールなど)、芳香族炭化水素類(ベンゼン、



(7)

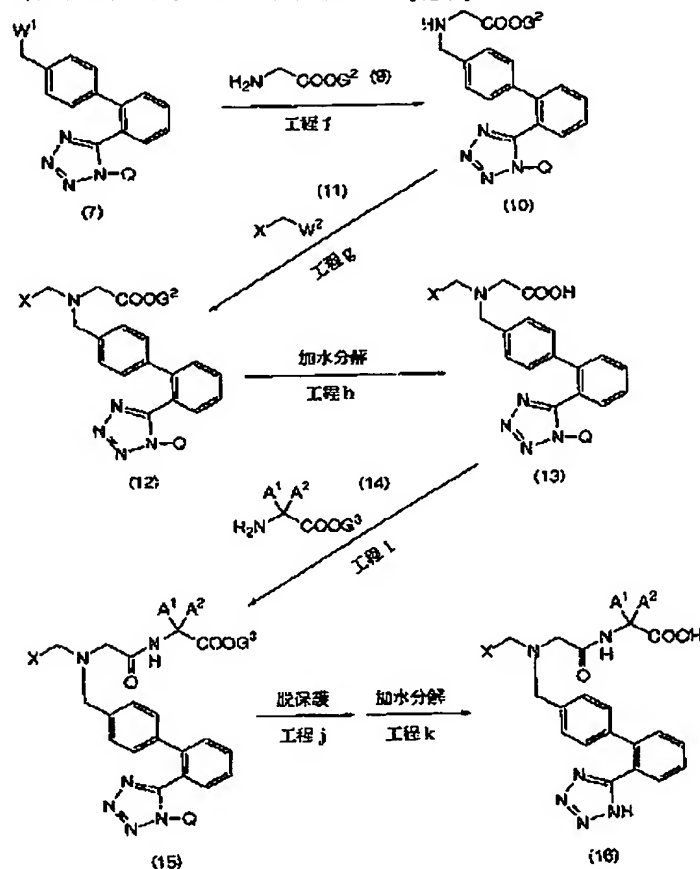
特開平7-48360

11

トルエン、キシレンなど)、ハロゲン化炭化水素類(ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなど)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)、エステル類(酢酸エチルなど)、ケトン類(アセトンなど)、ニトリル類(アセトニトリルなど)、アミ\*

12

\*ド類(ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど)、スルホキシド類(ジメチルスルホキシドなど)などの有機溶媒またはそれらの混合物を用いる。(ii) Z = -CH<sub>2</sub>, CONH- のとき  
【0041】  
【化9】



【0042】(式中、G<sup>1</sup>、G<sup>2</sup>はそれぞれメチル、エチル、第3級ブチルなどのアルキルまたはベンジルなどのアラルキルを、W<sup>1</sup>は塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲンを示し、その他の記号は前記と同義である。)

上記反応中、工程fは不活性溶媒中、塩基存在下でグリシンエステルと反応させて化合物(10)を得るものである。使用される塩基は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジン、ピコリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどである。不活性溶媒としては、たとえばアルコール類(メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノールなど)、芳香族炭化水素類(ベンゼン、トルエ

ン、キシレンなど)、アミド類(ジメチルホルムアミドなど)、などの有機溶媒またはそれらの混合物を用いる。反応温度は通常0~40℃であり、反応時間は通常6~24時間である。

【0043】工程g(シッテンーバウマン反応)はアルカリ水溶液-有機溶媒の二相系溶媒中化合物(11)を反応させ、化合物(12)を得るものである。アルカリ水溶液において、使用されるアルカリは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジン、ピコリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどであり、有機溶媒としては、ハロゲン化炭化水素類(ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエ

(8)

特開平7-48360

13

タンなど)を用いるのが好ましい。反応温度は通常0℃～室温であり、反応時間は通常1～24時間である。

【0044】工程hはエステルを加水分解して化合物(13)を得るものである。加水分解の方法は前記工程cと同様にして行うことができる。工程iは塩基存在下、縮合剤で処理することにより化合物(15)を得るものである。使用される塩基はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどがあげられる。また、使用される縮合剤は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、カルボニルジイミダゾール、N-メチル-2-クロロピリジニウムアイオダイドなどである。本反応は不活性溶媒中で行われ、たとえば芳香族炭\*

14

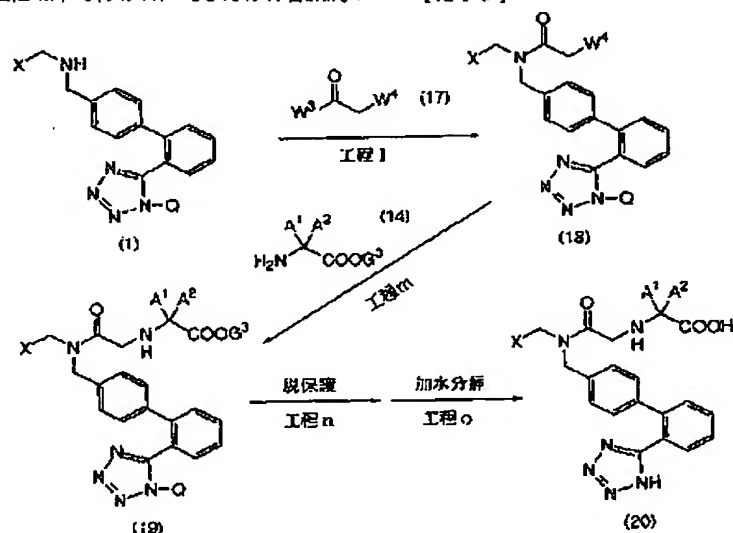
\* 化水素類(ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、ハロゲン化炭化水素類(ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなど)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)、エステル類(酢酸エチルなど)、ニトリル類(アセトニトリルなど)、アミド類(ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど)などの有機溶媒またはそれらの混合物を用いる。

【0045】工程jは前記工程hと、工程kは前記工程cと同様にしてそれぞれ行うことができる。

(iii) Z = -COCH<sub>3</sub>, NH- のとき

【0046】

【化10】



【0047】(式中、W<sup>3</sup>、W<sup>4</sup>は塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲンを示し、その他の記号は前記と同義である。)

上記反応中、工程iは不活性溶媒中、アルカリ存在下で反応させて、化合物(18)を得るものである。使用されるアルカリは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジン、ピコリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどである。不活性溶媒とし

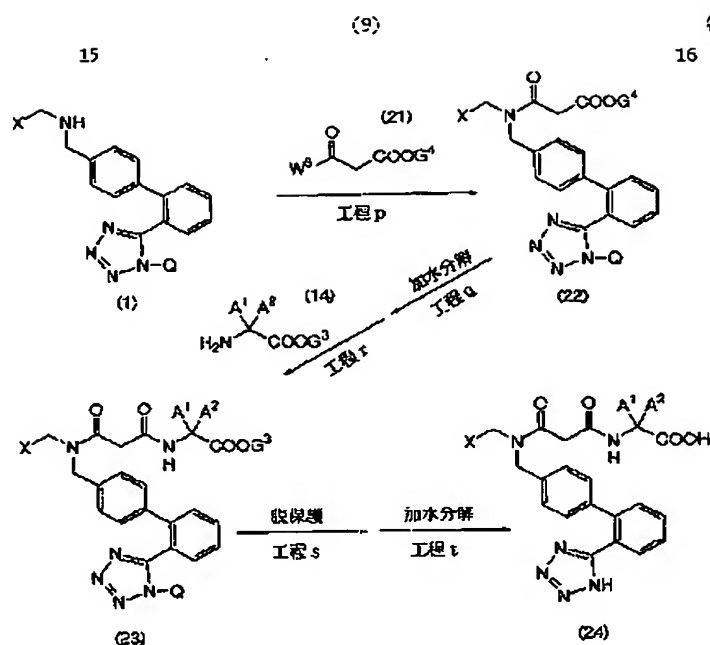
ては、ハロゲン化炭化水素類(ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなど)を用いるのが好ましい。反応温度は通常0℃～室温であり、反応時間は通常1～24時間である。

【0048】工程m、工程nおよび工程oはそれぞれ前記工程i、前記工程hおよび前記工程cと同様にしてそれぞれ行うことができる。

(iv) Z = -COCH<sub>3</sub>, CONH- のとき

【0049】

【化11】



【0050】(式中、 $W^1$  は塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン、 $G^1$  はメチル、エチル、第3級ブチルなどのアルキルまたはベンジルなどのアラルキルを示し、その他の記号は前記と同義である。)

上記反応中、工程pは化合物(21)を反応させて化合物(22)を得るものである。反応条件は前記工程gと同様に行うことができる。

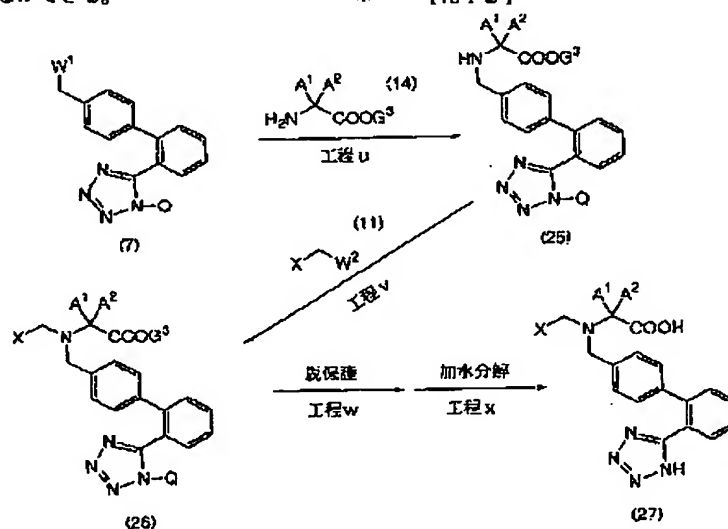
\*

【0051】工程qは前記工程cと、工程rは前記工程tと同様にしてそれぞれ行うことができる。工程sは前記工程bと、工程tは前記工程cと同様にしてそれぞれ行うことができる。

(v) 2 = 単結合のとき

【0052】

【化12】



【0053】(式中、各記号は前記と同義である。)  
上記反応中、工程uは前記工程tと、工程vは前記工程gと、工程wは前記工程bと、工程xは前記工程cと同様にしてそれぞれ行うことができる。

方法2：一般式(1)において、

【0054】

【化13】

(10)

特開平7-48360



【0055】により表される基中、Xがアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは環中にNR<sup>4</sup>（ここで、R<sup>4</sup>は前記と同義である）\*  
 \*

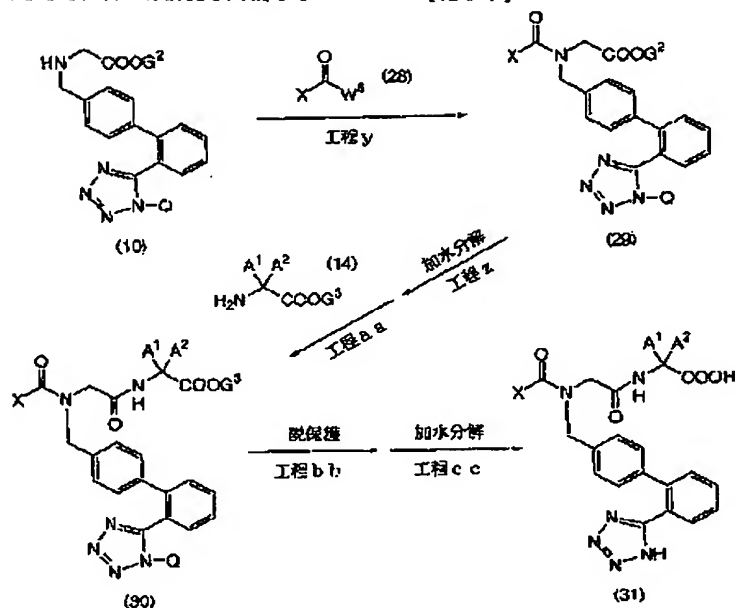
18

る。）を有する飽和炭素環を示し、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>が酸素原子または硫黄原子を示す場合、（ただし、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>が酸素原子を示す場合により以下説明する。）

(i) Z = -CH<sub>2</sub>, CONH- のとき

【0056】

【化14】



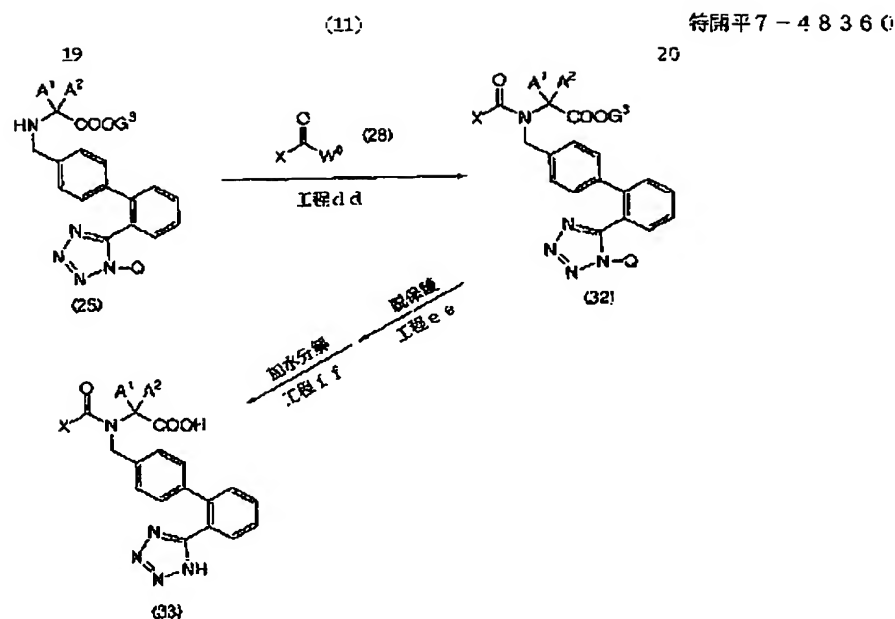
【0057】（式中、W<sup>1</sup>は塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲンを示し、その他の記号は前記と同義である。）上記反応中、工程yは化合物(28)を反応させて化合物(29)を得るものである。本反応の反応条件は前記工程gと同様にして行うことができる。工程zはエステル(29)を加水分解するものである。加水分解の方法は前記工程cと同様にして行うことができる。

【0058】工程a aは化合物(14)との縮合反応であり、前記工程iと同様にして行うことができる。工程b bおよび工程c cは前記工程bおよび前記工程cと同様にしてそれぞれ行うことができる。

(ii) Z = 単結合のとき

【0059】

【化15】



【0060】(式中、各記号は前記と同義である。) 上記反応中、工程 dd は前記工程 y と、工程 ee は前記工程 b と、工程 ff は前記工程 c と同様にしてそれぞれ行い、化合物 (33) を得ることができる。

方法 3：一般式 (1) において、

【0061】

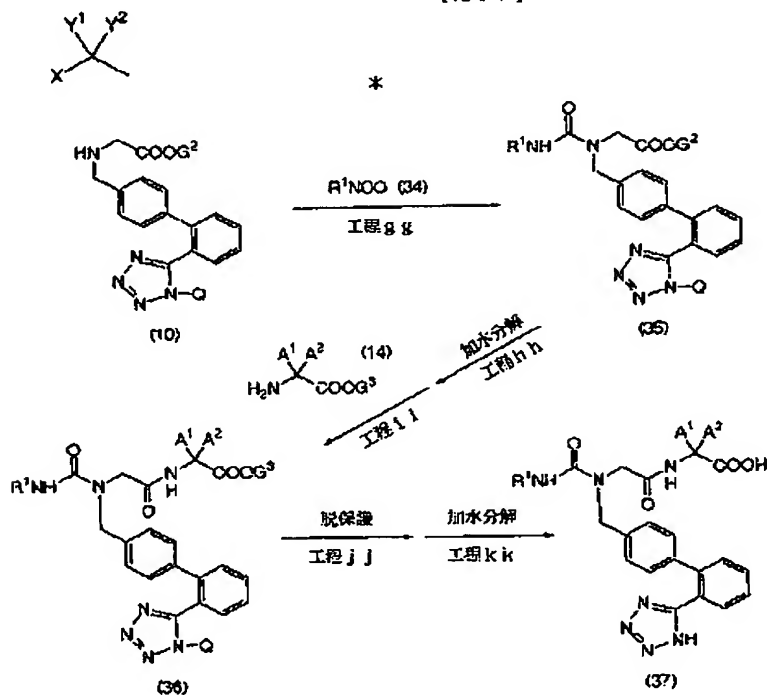
【化 16】

20\* 【0062】により表される基中、X が R<sup>1</sup> NH-であり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup> が酸素原子または硫黄原子を示す場合、(ただし、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup> が酸素原子を示す場合により以下説明する。)

(1) Z = -CH<sub>2</sub>、CONH- のとき

【0063】

【化 17】



(12)

特開平7-48360

21

22

【0064】(式中、各記号は前記と同義である。)

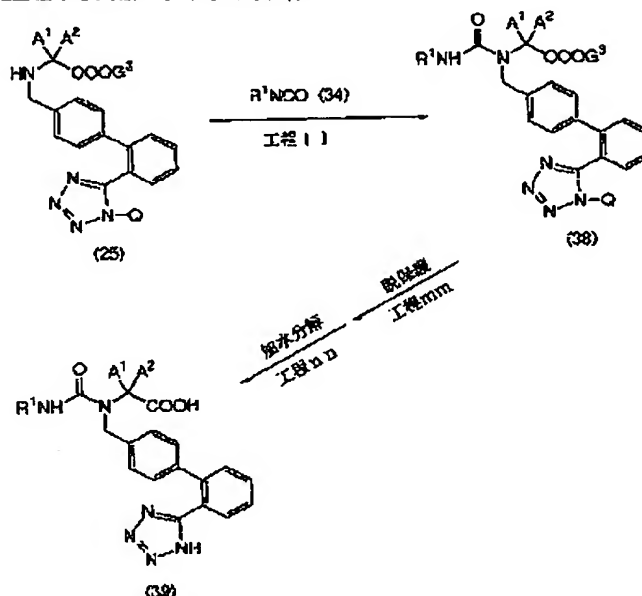
上記反応中、工程gは化合物(34)を前記工程aの反応条件下で反応させることができる。工程hは前記工程hと、工程iは前記工程iと、工程jは前記工程bと、工程kは前記工程cと同様にしてそれぞれ行\*

\*うことができる。

(11) 2 = 単結合のとき

【0065】

【化18】



【0066】上記反応中、工程11は化合物(34)を前記工程aの反応条件下で反応させることができる。工程mmは前記工程bと、工程nnは前記工程cと同様にしてそれぞれ行うことができる。本発明の一般式(1)の化合物およびその製薬上許容しうる塩に不斉炭素が存在する場合、通常ラセミ体として製造されるが、これらは分別再結晶またはクロマトグラフィーなどの常法により光学異性体に光学分割することができる。また、光学活性な原料化合物を用いて光学異性体を製造することもできる。さらに、不斉炭素を2個有する化合物は、個々のジアステレオ異性体またはその混合物として得られるが、個々のジアステレオ異性体は分別再結晶またはクロマトグラフィーなどの常法によって分離することができる。本発明の化合物に幾何異性体が存在する場合、シス-トランス異性体が存在するが、これらはシス体またはトランス体の原料化合物を用いて製造することができる。それらの混合物として得た場合には、分別再結晶またはクロマトグラフィーなどの常法により処理することによってシス体、トランス体に分離できる。

【0067】

【作用】本発明化合物またはその製薬上許容される塩はアンジオテンシンII拮抗作用を有し、高血圧症、うっ血性心不全、心肥大、脳卒中、腎疾患、血管肥厚などの循環器系疾患の治療に有用である。本発明の化合物を医

薬として用いる場合、通常、賦形剤、希釈剤、溶解補助剤などと混合して錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤、点滴剤などの形態で患者に安全に投与される。投与量は患者の症状、体重、年齢などにより変わらうが、通常成人一人当たり1~500mgの範囲で、かつ1日1回または数回にわけて投与される。

【0068】

【実施例】以下、実施例を示し本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1

N-(N-ベンチル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)メチルカルバモイルメチル)-(R,S)-2-チエニルアラニンの合成

工程(a)

N-ベンチル-N-(2'-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)メチルアミン

(2'-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)メチルブロマイド10.0gのテトラヒドロフラン溶液50mlをN-ベンチルアミン10.8gのテトラヒドロフラン溶液10mlに氷冷下滴下し、室温で12時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラム

(13)

特開平7-48360

23

クロマトグラフィー（メタノール-クロロホルム、1:9）に付し、無色不定型結晶5.70gを得た。

【0069】 $^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  (ppm): 0.80 (3H, t), 1.00~1.73 (6H, m), 2.61 (2H, t), 3.77 (2H, br s), 6.70~8.10 (23H, m).

#### 工程 (b)

N-(N-ベンチル-N-(2'- (1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルカルバモイルメチルプロマイド

N-(N-ベンチル-N-(2'- (1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルアミン 2.13g、炭酸水素ナトリウム (473mg) 水溶液 10ml および塩化メチレン 100ml の懸濁液に、氷冷下プロモアセチルクロライド 465mg の塩化メチレン溶液 20ml を少量ずつ滴下した。滴下終了後、室温で12時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎクロロホルムで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で3回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、4:1）に付し、黄色油状物質 2.30g を得た。

【0070】 $^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  (ppm): 0.87 (3H, t), 1.00~1.74 (6H, m), 3.00~3.81 (2H, m), 3.64 (1H, s), 3.92 (1H, s), 6.80~8.20 (23H, m).

#### 工程 (c)

N-(N-ベンチル-N-(2'- (1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルカルバモイルメチル) - (R, S) - 2-チエニルアラニン・メチルエステル

N-(N-ベンチル-N-(2'- (1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルカルバモイルメチルプロマイド 1.00g、(R, S) - 2-チエニルアラニン・メチルエステル 320mg および炭酸水素カリウム 585mg のジメチルホルムアミド溶液 20ml を室温で3日間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎ酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で3回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、4:1）に付し、黄色油状物質 550mg を得た。

【0071】 $^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  (ppm): 0.86 (3H, t), 1.07~1.70 (6H, m), 2.70~3.44 (3H, m), 3.45 (3H, s), 4.40~4.80 (4H, m), 6.70~8.07 (26H, m).

#### 工程 (d)

24

N-(N-ベンチル-N-(2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルカルバモイルメチル) - (R, S) - 2-チエニルアラニン・メチルエステル

N-(N-ベンチル-N-(2'- (1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルカルバモイルメチル) - (R, S) - 2-チエニルアラニン・メチルエステル 550mg を2規定塩酸-テトラヒドロフラン (1:1) 混合溶液 100ml に懸濁し室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で3回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール-クロロホルム、1:9）に付し、黄色油状物質 270mg を得た。

【0072】 $^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  (ppm): 0.89 (3H, t), 1.12~1.80 (6H, m), 3.09~3.70 (2H, m), 4.40~4.97 (9H, m), 6.82~7.81 (11H, m).

#### 工程 (e)

N-(N-ベンチル-N-(2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルカルバモイルメチル) - (R, S) - 2-チエニルアラニン

N-(N-ベンチル-N-(2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルカルバモイルメチル) - (R, S) - 2-チエニルアラニン・メチルエステル 270mg を水酸化ナトリウム 50mg を含む水-エタノール (1:1) 混合溶液 20ml に懸濁し、室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液を希塩酸で中和し、析出した白色固体を濾取して減圧下乾燥し、無色無定型結晶 260mg を得た。

【0073】 $^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  (ppm): 0.88 (3H, t), 1.10~1.80 (6H, m), 3.03~3.40 (2H, m), 4.40~4.82 (9H, m), 6.80~7.80 (11H, m).

上記実施例と同様にして以下の化合物が製造される。

(2) N-(N-ベンチル-N-(2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルカルバモイルメチル) - (R, S) - 2-チエニルアラニン

$^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.88 (3H, t), 1.03~1.80 (4H, m), 2.95~3.50 (2H, m), 4.30~4.90 (9H, m), 6.75~7.93 (11H, m).

(3) N-(N-ヘキシル-N-(2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル

(14)

特開平7-48360

25

カルバモイルメチル) - (R, S) - 2-チエニルアラニン

$^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.85 (3H, t), 1.00~1.80 (8H, m), 2.80~3.50 (2H, m), 4.00~4.82 (9H, m), 6.73~8.06 (11H, m).

(4) N-(N-ベンチル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチルカルバモイルメチル) - (S) - フェニルアラニン

$^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.87 (3H, t), 0.96~1.68 (6H, m), 2.70~3.56 (3H, m), 3.68~4.50 (9H, m), 6.84~8.70 (13H, m).

実施例5

N-ペンタノイル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチルグリシル-(S)-フェニルアラニンの合成

工程(a)

N-(2'-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチルグリシン・ベンジルエステル

(2'-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチルブロマイド 0.0g およびグリシン・ベンジルエステル 7.13g のジメチルホルムアミド溶液 10ml に炭酸水素カリウム 3.54g を加え、室温で2日間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎ酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で3回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-n-ヘキサン, 1:4)に付し、無色不定型結晶 2.51g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.38 (2H, s), 3.70 (2H, s), 5.60 (2H, s), 6.81~8.40 (28H, m).

工程(b)

N-ペンタノイル-N-(2'-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチルグリシン・ベンジルエステル

N-(2'-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチルグリシン・ベンジルエステル 2.11g、炭酸水素ナトリウム (415mg) 水溶液 10ml および塩化メチレン 80ml の懸濁液に、氷冷下ペンタノイルクロライド 415mg の塩化メチレン溶液 20ml を少量ずつ滴下し、室温で4時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎクロロホルムで2回抽出した。有機層を飽和食塩水

26

で3回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム, 5:95)に付し、無色油状物質 1.59g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.87 (3H, t), 1.11~1.80 (4H, m), 2.38 (2H, t), 3.05 (2H, s), 3.90 (2H, s), 4.40~4.60 (2H, m), 5.14 (2H, s), 6.78~8.06 (28H, m).

工程(c)

N-ペンタノイル-N-(2'-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチルグリシン

N-ペンタノイル-N-(2'-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチルグリシン・ベンジルエステル 1.59g を10%パラジウム炭素 150mg のエタノール-ジオキサン混合溶液 (1:1) 50ml 中、水素雰囲気下室温で11時間攪拌した。反応終了後、セラライトにて濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム, 1:9)に付し、無色油状物質 960mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.89 (3H, t), 1.10~1.81 (4H, m), 2.10~2.50 (2H, m), 3.20~4.00 (6H, m), 4.40~4.66 (2H, m), 6.70~8.04 (33H, m).

工程(d)

N-ペンタノイル-N-(2'-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチルグリシル-(S)-フェニルアラニン・ベンジルエステル

N-ペンタノイル-N-(2'-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチルグリシン 960mg、(S)-フェニルアラニン・ベンジルエステル・塩酸塩 677mg、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 304mg およびジイソプロピルエチルアミン 410mg をテトラヒドロフラン 50ml に溶解し、室温で12時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎ酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で3回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム, 1:9)に付し、無色油状物質 980mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.89 (3H, t), 1.08~1.80 (4H, m), 2.00~2.50 (2H, m), 2.90~3.24 (2H, m), 3.65~3.96



(15)

特開平7-48360

27

(2H, m), 5.19 (2H, br s), 6.50~8.16 (33H, m).

## 工程(e)

N-ペンタノイル-N-(2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルグリニル-(S)-フェニルアラニン・ベンジルエステル

N-ペンタノイル-N-(2'- (1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルグリニル-(S)-フェニルアラニン・ベンジルエステル980mgを2規定塩酸-ジオキサソ (1:1) 混合溶液20mlに懸濁し室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液を炭酸水素ナトリウムで中和し酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で3回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム, 1:9)に付し、黄色油状物質710mgを得た。

[0078]  $^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.97 (3H, t), 1.10~1.90 (4H, m), 2.30~2.60 (2H, m), 2.80~3.96 (4H, m), 4.55 (2H, m), 5.19 (2H, m), 6.50~8.16 (18H, m).

元素分析値:  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	68.85	6.83	14.60
実測値	68.50	6.83	14.50

$^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.82 (3H, t), 1.03~1.80 (9H, m), 2.88~3.08 (2H, m), 3.19 (2H, d), 3.70 (2H, d), 4.24 (2H, q), 4.32 (2H, s), 4.94 (2H, s), 6.80~8.02 (12H, m).

元素分析値:  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	65.82	6.59	14.86
実測値	65.99	6.19	14.96

$^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.87 (3H, t), 1.06~1.74 (11H, m), 3.08~3.30 (2H, m), 3.20 (2H, d), 3.64 (2H, d), 4.15 (2H, q), 4.36 (2H, s), 5.01 (2H, s), 7.00~8.11 (12H, m).

(8) N-(N-ブチル)カルバモイル-N-(2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-(S)-フェニルアラニン

(9) N-(N-プロピル)カルバモイル-N-(2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-(S)-フェニルアラニン

(10) N-(N-4-メチルフェニル)カルバモイル-N-(2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビ

28

## \*工程(f)

N-ペンタノイル-N-(2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルグリニル-(S)-フェニルアラニン

N-ペンタノイル-N-(2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルグリニル-(S)-フェニルアラニン・ベンジルエステル710mgを10%パラジウム炭素150mgのエタノール-テ

トラヒドロフラン混合溶液(1:1)100ml中、水素雰囲気下室温で24時間攪拌した。反応終了後、セライトにて濾過し濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム, 1:9)に付し、無色油状物質960mgを得た。

[0079]  $^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.97 (3H, t), 1.10~1.90 (4H, m), 2.30~2.60 (2H, m), 2.80~3.96 (4H, m), 4.55 (2H, m), 5.19 (2H, m), 6.50~8.16 (13H, m).

(6) 2-(3-ベンチル-3-(2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルウレイド) インダン-2-カルボン酸・エチルエステル

\* MS (m/e): 540 ( $\text{M}^+$ )

(7) 2-(3-ヘキシル-3-(2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルウレイド) インダン-2-カルボン酸

(11) N-(N-ブチル)チオカルバモイル-N-(2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-(S)-フェニルアラニン

(12) N-(N-プロピル)チオカルバモイル-N-(2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-(S)-フェニルアラニン

(13) N-(N-4-メチルフェニル)チオカルバモイル-N-(2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-(S)-フェニルアラニン

実施例14

N-(S)-プロリル-N-(2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-(S)-フェニルアラニン

N-(S)-プロリル-N-(2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-(S)-フェニルアラニン

N-(S)-プロリル-N-(2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-(S)-フェニルアラニン

N-(S)-プロリル-N-(2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-(S)-フェニルアラニン

(15)

特開平7-48360

29

ール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-

(S)-フェニルアラニンの合成

工程(a)

N-(2'-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-

(S)-フェニルアラニン・ベンジルエステル

(S)-フェニルアラニン・ベンジルエステル53.6 gおよび(2'-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルプロマイド41.4 gのジメチルホルムアミド溶液200 mlに、炭酸水素カリウム22.8 gを加え、室温下24時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎ酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で3回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、4:1)に付し、無色不定型結晶27.43 gを得た。

[0080]  $^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm): 2.95 (2H, d), 3.30~3.73 (3H, m), 5.08 (2H, s), 6.71~8.13 (33H, m).

工程(b)

N-ベンジルオキシカルボニル-(S)-プロリル-N-(2'-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-

(S)-フェニルアラニン・ベンジルエステル

N-(2'-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-

(S)-フェニルアラニン・ベンジルエステル3.00 g、炭酸水素ナトリウム(506 mg)水溶液10 ml

および塩化メチレン30 mlの懸濁液に氷冷下、N-ベンジルオキシカルボニル-(S)-プロリルクロライド1.50 gの塩化メチレン溶液10 mlを少量ずつ滴下し、室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎクロロホルムで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で3回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン、1:3)に付し、無色油状物質1.25 gを得た。

[0081]  $^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm): 0.81~2.30 (4H, m), 3.00~5.40 (12H, m), 6.68~8.00 (38H, m).

工程(c)

N-ベンジルオキシカルボニル-(S)-プロリル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-(S)-フェニルアラニン・ベンジルエステル

N-ベンジルオキシカルボニル-(S)-プロリル-N-(2'-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-

30

ール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-

(S)-フェニルアラニン・ベンジルエステル1.25 gを2規定塩酸-ジオキサン(1:1)混合溶液40 mlに懸濁し室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液を炭酸水素ナトリウムで中和し酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で3回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム、1:9)に付し、黄色油状物質800 mgを得た。

[0082]  $^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm): 1.11~2.32 (6H, m), 3.22~4.80 (6H, m), 4.91~5.32 (4H, m), 6.70~8.29 (23H, m).

工程(d)

N-(S)-プロリル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-

(S)-フェニルアラニン

N-ベンジルオキシカルボニル-(S)-プロリル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-(S)-フェニルアラニン・ベンジルエステル800 mgを10%パラジウム炭素150 mgのエタノール-ジオキサン混合溶液(1:1)50 ml中、水素雰囲気下室温で11時間攪拌した。反応終了後、セライトにて濾過し濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム、1:9)に付し、無色油状物質130 mgを得た。

[0083]  $^1\text{H-NMR}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm): 0.81~2.30 (4H, m), 3.00~5.40 (8H, m), 6.68~8.00 (13H, m).

上記実施例と同様にして以下の化合物が製造される。

(15) N-(N-ベンジルオキシカルボニル-

(S)-プロリル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-(S)-フェニルアラニン

(16) N-(S)-ヒスチジル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-(S)-フェニルアラニン

(17) N-(S)-ロイシル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-(S)-フェニルアラニン

(18) N-(S)-イソロイシル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-(S)-フェニルアラニン

(19) N-(S)-バリル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル-(S)-フェニルアラニン

(20) N-(S)-チロシル-N-(2'-(1H

(17)

特開平7-48360

31

32

-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル- (S)-フェニルアラニン

## 実施例 21

N-(N-プロピル) カルバモイル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル- (S)-フェニルアラニン・ベンジルエステル  
の合成

## 工程 (a)

N-(N-プロピル) カルバモイル-N-(2'-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル- (S)-フェニルアラニン・ベンジルエステル

N-(2'-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル- (S)-フェニルアラニン・ベンジルエステル 3.00 g および n-プロピルイソシアネート 36.0 mg をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン, 1:4) に付し、黄色油状物質 3.21 g を得た。

[0084]  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  (ppm): 0.66 (3H, t), 1.00~1.90 (2H, m), 2.95~4.30 (8H, m), 4.70 (2H, d), 5.10 (2H, d), 6.70~8.08 (33H, m)。

## 工程 (b)

N-(N-プロピル) カルバモイル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル- (S)-フェニルアラニン・ベンジルエステル  
N-(N-プロピル) カルバモイル-N-(2'-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル- (S)-フェニルアラニン・ベンジルエステル 3.21 g を 2 規定塩酸-ジオキサン (1:1) 混合溶液 40 ml に懸濁し、室温で 6 時間攪拌した。反応終了後、反応液を炭酸水素ナトリウムで中和し酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で 3 回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム, 1:9) に付し、黄色油状物質 1.40 g を得た。

[0085]  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  (ppm): 0.66 (3H, t), 1.00~1.90 (2H, m), 2.95~4.30 (8H, m), 4.70 (2H, d), 5.10 (2H, d), 6.70~8.08 (18H, m)。

上記実施例と同様にして以下の化合物が製造される。

(22) N-(N-プロピル) チオカルバモイル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル- (S)-フェニルアラニン

## 実施例 23

N-(N-ベンチル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルカルバモイルアセチル)- (S)-フェニルアラニンの合成

## 工程 (a)

N-ベンチル-N-(2'-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルカルバモイル酢酸・メチルエステル  
N-ベンチル-N-(2'-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルアミン 1.50 g、炭酸水素ナトリウム (266 mg) 水溶液 10 ml および塩化メチレン 100 ml の懸濁液に氷冷下メチルマロニルクロライド 396 mg の塩化メチレン溶液 20 ml を少量ずつ滴下し、室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎクロロホルムで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で 3 回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム, 5:95) に付し、黄色油状物質 970 mg を得た。

[0086]  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  (ppm): 0.79 (3H, t), 1.06~1.60 (8H, m), 1.90~3.80 (5H, m), 4.27~4.52 (2H, m), 6.84~8.00 (23H, m)。

## 工程 (b)

N-ベンチル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルカルバモイル酢酸

N-ベンチル-N-(2'-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルカルバモイル酢酸・メチルエステル 970 mg を水酸化ナトリウム 144 mg を含む水-メタノール (1:1) 混合溶液 40 ml に懸濁し、室温で 5 時間攪拌した。反応終了後、反応液を希塩酸で中和した。析出した白色固体を濾取し、減圧下乾燥して無色無定型結晶 316 mg を得た。

[0087]  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  (ppm): 0.70~1.50 (9H, m), 2.89~3.21 (2H, m), 3.25~3.53 (2H, m), 3.60~3.79 (3H, m), 4.27~4.51 (2H, s), 6.76~7.99 (8H, m)。

## 工程 (c)

N-(N-ベンチル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルカルバモイルアセチル)- (S)-フェニルアラニン・第 3 級ブチルエステル

N-ベンチル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチルカルバモイル酢

(18)

特開平7-48360

33

酸316mg、(S)-フェニルアラニン・第3級ブチルエステル・塩酸塩219mg、1-エチル-3-(3'-シメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩163mgおよびジイソプロピルエチルアミン220mgをテトラヒドロフラン15mlに溶解し、室温で24時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎ酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で3回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム、1:9)に付し、無色油状物質340mgを得た。

【0088】<sup>1</sup>H-NMR (90MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ(ppm): 0.73 (3H, m), 1.06~1.73 (15H, m), 2.95~4.79 (12H, m), 6.83~8.50 (13H, m)。

工程(d)

N-(N-ベンチル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチルカルバモ

34

イルアセチル-(S)-フェニルアラニン

N-(N-ベンチル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチルカルバモイルアセチル-(S)-フェニルアラニン・第3級ブチルエステル340mgをトリフルオロ酢酸に溶解し、室温で24時間攪拌した。反応終了後、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和した。析出した白色固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム、1:9)に付し、無色無定型結晶80mgを得た。

【0089】<sup>1</sup>H-NMR (90MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ(ppm): 0.72~1.79 (9H, m), 2.94~3.80 (6H, m), 4.30~4.82 (4H, s), 6.82~8.40 (13H, m)

上記実施例の一覧表を下記に示す。

【0090】

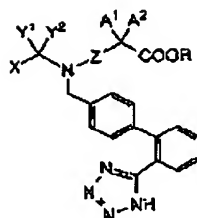
【表1】

35

(19)

特開平7-48360

36



実施例	X	Y¹	Y²	Z	A¹	A²	R
1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-COCH <sub>2</sub> NH-		H	H
2	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	-COCH <sub>2</sub> NH-		H	H
3	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	-COCH <sub>2</sub> NH-		H	H
4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-COCH <sub>2</sub> NH-		H	H
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		O	-CH <sub>2</sub> CONH-		H	H
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-CONH-			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
7	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	H	-CONH-			H
8	-NHC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		O	single		H	H
9	-NHC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		O	single		H	H
10	-NH-		O	single		H	H
11	-NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		S	single		H	H
12	-NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		S	single		H	H
13	-NH-		S	single		H	H

【0091】

【表2】

(20)

特開平7-48360

実施例	X	Y'	Y''	Z	A'	A''	R
14			O	single		H	H
15			O	single		H	H
16			O	single		H	H
17			O	single		H	H
18			O	single		H	H
19			O	single		H	H
20			O	single		H	H
21			O	single		H	
22			S	single		H	H
23		H	H	-COCH2CONH-		H	H

【0092】

【発明の効果】

薬理実験：アンジオテンシンⅡ拮抗作用

血管研究法の進歩、1990年、第47頁に記載の三俣らの方法に準じ、ラット胸部大動脈からエキスプラント法により得た血管平滑筋細胞をトリプシン処理により浮遊化させた後、5μMフラツエーエム（fura-2/AM）を含むM199培地に懸濁し、1時間インキュベーションすることにより細胞内にフラツエー（fura-2）を負荷した。fura-2負荷細胞は2×10<sup>5</sup>個/mlとなるように等張緩衝液に懸濁後、500μlずつキューベットに分注した。キューベットを細胞内カルシウ

\*ウム測定装置（CAF-100）に装着し、蛍光測定（ex. 340nm, 380nm em. 500nm）を開始した。蛍光値が安定した後、検体（ジメチルスルホキシド溶液）を添加した。その2分後にアンジオテンシンⅡ水溶液（最終濃度10nM）を添加することにより、一過性の細胞内カルシウム上昇に基づく蛍光変化を観察した。細胞内カルシウム濃度はTsienらの式により算出し、アンジオテンシンⅡ添加前後の細胞内カルシウム濃度の差（Δ[Ca<sup>2+</sup>]）を算出した。ジメチルスルホキシドを添加した場合をコントロールとして、阻害率を次式により算出した。

【0093】

$$\text{阻害率 (\%)} = \frac{\Delta [\text{Ca}^{2+}] \text{ control} - \Delta [\text{Ca}^{2+}] \text{ sample}}{\Delta [\text{Ca}^{2+}] \text{ control}} \times 100$$

（上記式中、Δ[Ca<sup>2+</sup>] control はコントロールにおける細胞内カルシウム濃度の差を示し、Δ[Ca<sup>2+</sup>] sample は検体添加時の細胞内カルシウム濃度の差を示す。）

上記実験で用いられている略語は以下の通りである。

（1） fura-2/AM: 1-（2-（5'-カルボキソオキサゾール-2''-イル）-6-アミノベンゾフラン-5-オキシ）-2-（2'-アミノ-5'-メ

チルフェノキシ）-エタン-N, N, N', N'-四酢酸・ペンタアセトキシメチルエステル  
（2） fura-2: 1-（2-（5'-カルボキソオキサゾール-2''-イル）-6-アミノベンゾフラン-5-オキシ）-2-（2'-アミノ-5'-メチルフェノキシ）-エタン-N, N, N', N'-四酢酸

【0094】

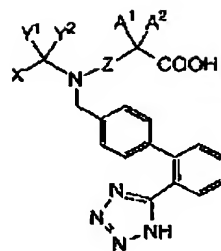
【表3】

39

(21)

特開平7-48360

40



実施例	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Z	A <sup>1</sup>	A <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> (nM)
1	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-COCH <sub>2</sub> NH-		H	50
2	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-COCH <sub>2</sub> NH-		H	150
3	-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	H	-COCH <sub>2</sub> NH-		H	13
5	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O		-CH <sub>2</sub> CONH-		H	22

【0095】本発明の化合物またはその製薬上許容される塩はアンジオテンシンⅡ拮抗作用を有し、アンジオテンシンⅡによる血管収縮作用および血圧上昇作用を\*

\*強力に抑制し、ヒト、イヌ、ウサギ、ラットなどの高血圧症、うっ血性心不全、心肥大、脳卒中、腎疾患、血管肥厚などの循環器系疾患の治療に有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 上畑 雅義  
埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富  
製薬株式会社東京研究所内